

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

187

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri NOTARI

Ancien Interne de l'Hôpital Prince Albert de Monaco

Né le 30 Novembre 1908, à MONACO (Principauté de Monaco)

LA RÉTENTION DES SELS BILIAIRES
AU COURS
DE L'ICTÈRE SPIROCHÉTOSIQUE

Président : M. LOEPER, professeur

LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1936

103

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henri NOTARI

Ancien Interne de l'Hôpital Prince Albert de Monaco

Né le 30 Novembre 1908, à MONACO (Principauté de Monaco)

LA RÉTENTION DES SELS BILIAIRES
AU COURS
DE L'ICTÈRE SPIROCHÉTOSIQUE

Président : M. LOEPER, professeur

LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1936

Doyen G. ROUSSY.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSEY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maur. VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri..	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.			



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OVERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.	
LEROUX	Anatomie pathologique
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE.	
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
VALLERY-RADOT	
(Pasteur).	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	} Clinique obstétricale
VELTER	
ECALLE	
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MON ONCLE LE DOCTEUR LEON NOTARI

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Professeur de Clinique médicale

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN COTTET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chef de Clinique à la Faculté

Sa profonde connaissance de la
pathologie hépatique nous a grandement facilité ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. SUREAU

Accoucheur des Hôpitaux de Paris

En témoignage de gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN MASSON

Médecin honoraire de l'Hôpital Prince-Albert de Monaco

A MES AMIS

LA RÉTENTION DES SELS BILIAIRES AU COURS DE L'ICTÈRE SPIROCHÉTOSIQUE

CHAPITRE PREMIER

LES CHOLEMIES PIGMENTAIRE ET SALINE AU COURS DES ICTERES

Dans la plupart des ictères, la bilirubine et les acides biliaires n'étant plus excrétés par la glande hépatique, sont retenus dans le sang et en partie éliminés par les urines.

Mais le bocal d'urine n'est qu'un reflet imparfait de la cholémie, et donc de la rétention biliaire ; le degré de la bilirubinurie pas plus que celui de la cholalurie ne permet de connaître les taux de la bilirubinémie ou de la cholalémie.

Les variantes de la bilirubinémie sont depuis longtemps connues grâce à de nombreux procédés de dosage.

Le premier en date est la méthode oxydante à l'acide nitrique nitreux de Gilbert, Herscher et Posternack, et le procédé, moins précis, de Fouchet, qui en est une modification.

Viennent ensuite les méthodes colorimétriques basées sur la comparaison avec un test coloré, tel l'indice biliaire plasmatique de Fiessinger et H. Walter.

Le perfectionnement apporté par Et. Chabrol, R. Charonnat et A. Busson à la méthode de Hijmans

Van Den Berg, avec la recherche de l'anneau limite donne une grande précision.

Ces méthodes ont donc permis de connaître depuis longtemps les différents types de bilirubinémie et leurs divers aspects suivant les différentes formes d'ictères.

★★

La rétention des sels biliaires était par contre fort mal connue jusqu'à ces derniers temps.

Il manquait en effet une méthode suffisamment sensible, pratique, précise et spécifique qui permît de les doser dans le sérum. On déduisait leur taux sanguin d'après leur présence dans les urines.

D'ailleurs, qu'ils soient recherchés dans les urines par la réaction de Pettenkoffer ou par la réaction de Hay, éprouvée par Chauffard et Gouraud, Cluzet et Frenkel et surtout par Brulé, ou par la stalagmométrie étudiée par Gilbert, Chabrol et H. Bénard, par Doumer, par Bariéty, on a guère de précision sur l'importance de la cholalurie. La réaction de Pettenkoffer appliquée aux urines est passible d'un grand nombre de critiques. Il en est de même de l'abaissement de la tension superficielle.

Bariéty dans sa thèse a bien montré qu'un abaissement de cette dernière pouvait être un rapport avec d'autres substances que les sels biliaires et que pour un taux donné de sels biliaires certaines substances, comme le chlorure de sodium, faisait varier le chiffre de la tension superficielle suivant le degré de leur concentration.

Certes, l'épreuve de Hay, par exemple, suivant l'intensité de l'étalement et de la précipitation de la fleur de soufre permet de dire que telles urines contiennent plus ou moins de sels biliaires, ainsi que l'a bien montré Brulé.

De même la stalagmométrie, en donnant pour un volume déterminé d'urine bilieuse un certain nombre de gouttes, permet de juger de la valeur de l'abaissement de la tension superficielle comparativement à l'eau distillée.

Mais ces méthodes permettent seulement de dire s'il y a ou s'il n'y a pas de sels biliaires.

D'ailleurs, quels que soient les perfectionnements apportés à la mesure de la tension superficielle tels que ceux de Lecomte de Noüy, telle que la microbalance de torsion de Brinckmann et Van Damin, ils ne permettent guère d'avoir plus de précision sur la teneur de l'urine en sels biliaires. Comme nous le disions plus haut pour un chiffre donné de sels biliaires la tension superficielle varie suivant le taux des chlorures ou suivant l'acidité urinaire.

D'autre part, certaines substances, comme les peptones ou certains acides aminés peuvent entraîner un abaissement de la tension superficielle qui n'est pas en rapport avec la cholalurie.

C'est dire la vulnérabilité de ces méthodes et en tout cas leur inconstance.

★★

Même en supposant que l'on possède une technique chimique permettant d'évaluer avec la plus gran-

de précision la cholalurie, rien ne permet de penser que de la quantité éliminée par un malade on puisse déduire la quantité contenue dans le sang.

Lemierre et Brulé allant au devant d'une telle critique ont dit que pour savoir quelle quantité de sels biliaires se trouve dans le sang, il fallait non seulement savoir s'il y en avait ou non dans les urines, mais encore savoir s'il s'en écoulait par le canal hépatocolédoque.

Aussi ont-ils proposé l'épreuve des hémococonies, qui renseignerait sur la quantité de sels biliaires déversés dans l'intestin par le cholédoque ; ces auteurs ont montré que si la réaction de Hay était positive et l'épreuve des hémococonies négative, c'est-à-dire qu'on ne trouvait pas d'hémococonies dans le sang après l'ingestion d'un repas gras, c'est que les graisses n'étaient ni émulsionnées ni absorbées, parce que les sels biliaires ne passaient pas dans l'intestin et donc qu'il devait y avoir cholalémie.

Si cette épreuve associée à la réaction de Hay a permis à MM. Lemierre, Brulé et Garban leur belle description des ictères dissociés, elle ne leur a cependant pas permis d'apporter des précisions rigoureuses sur le taux de la cholalémie.

En 1934, MM. Et. Chabrol, Charonnat et Jean Cottet ont publié une technique permettant le dosage des sels biliaires dans le sérum sanguin.

Certes, d'autres méthodes avaient été proposées avant la leur, mais Jean Cottet, qui les a toutes analysées dans sa thèse et dans un article en collabora-

tion avec R.-J. Mion, a montré qu'aucune d'elles n'était utilisable en pratique.

Cependant Gilbert, Chabrol et H. Bénard avaient proposé en 1920 une méthode, peu sensible puisqu'elle ne décelait que 10 cgr. d'acide par litre de sérum, mais qui leur avait permis de montrer que même dans les ictères les plus intenses où la bilirubinémie dépassait 1 gramme on ne trouvait guère plus de 10 ou 15 cgr. de sels biliaires.

Chabrol et Jean Cottet, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, ont confirmé ce fait ; mais ils ont pu de plus étudier les variations de la cholalémie.

Ces auteurs ont montré que, dans les ictères par obstruction cholédocienne (cancer du pancréas, calcul du cholédoque) et dans les ictères catarrhaux, le taux de la bilirubine était sept à dix fois plus élevé que celui de l'acide cholalique. Ils en déduisent qu'il existe dans tout ictère une dissociation pigmento-cholalique relative dans le rapport moyen de 1 à 6 ou 10.

Au cours des ictères infectieux, au contraire, on remarque une dissociation pigmento-cholalique très accentuée ou absolue, c'est-à-dire que pour des taux de bilirubine voisins de ceux que l'on rencontre dans les ictères catarrhaux ou cholostatiques, il y a fort peu d'acide cholalique.

Voyons au hasard quelques exemples tirés de la thèse de J. Cottet :

CHAPITRE II

LA CHOLALEMIE ET LA CHOLALURIE AU COURS DE LA SPIROCHETOSE ICTERIGENE

Récemment dans le service de notre Maître M. le Professeur Maurice Loeper nous avons observé deux cas de spirochétose ; l'un d'eux présentait une faible rétention de sels biliaires par rapport aux pigments, l'autre au contraire un taux voisin de ceux observés dans les ictères par obstruction.

Sur le conseil du Professeur Loeper nous nous sommes proposé de rechercher dans la littérature médicale ce qui avait été dit de la rétention des sels biliaires au cours de la spirochétose.

La lecture des observations publiées nous a permis de reconstituer la progression faite dans l'étude de cette maladie ; elle nous a éclairé également sur sa complexité et sur ses différentes modalités, en nous faisant entrevoir le véritable substratum, qui en réalise l'entité clinique.

Nous inspirant de cette documentation nous pourrions commenter plus aisément les deux observations recueillies dans le service de M. le Professeur Loeper

et établir un bilan de la cholalurie et de la chola-lémie au cours de cette affection.

Ensuite nous verrons quelles déductions nous pourrions tirer de ces faits au point de vue de la pathogénie et du diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique.

★ ★

OBSERVATION I

(Observation inédite de M. le Professeur LÉPER)

Cette première observation ne présente, quant à l'histoire de la maladie, aucun fait extraordinaire : elle reproduit la symptomatologie classique de la spirochétose.

*
* *

Le malade, âgé de 40 ans, égoutier, est amené en ambulance à l'hôpital Saint-Antoine le 16 novembre 1935, pour ictère accompagné de délire.

Le 30 octobre, au cours de son travail, il a deux doigts écrasés dans une vanne et le certificat médical porte : « Contusion de la main par écrasement avec fracture probable de la deuxième phalange, des deuxième et troisième doigts, ouverte du troisième » et reconnaît une incapacité de travail de trois semaines.

Dans les jours suivants, aucun trouble n'apparaît et le 6 novembre le malade est opéré sous anesthésie locale. En rentrant il a froid, présente des frissons, des claquements de dents, de la fièvre et se plaint de douleurs généralisées, de courbature, d'une extrême lassitude sur-

tout marquée aux membres inférieurs. Nous sommes à sept jours de la blessure.

Du 7 au 12 novembre, la température reste élevée aux environs de 39° ; le malade ne peut rester debout ; il tousse et crache un peu.

Le 12, son état présente de l'aggravation : un médecin diagnostique une névrite des membres inférieurs.

Le 14, soit huit jours après le début, l'ictère fait son apparition, s'accompagne dans la nuit du 14 au 15 de selles mastic qui deviennent fluides le lendemain. Les urines sont très foncées, peu abondantes. En même temps la fièvre diminue et les myalgies sont moins intenses.

Le 15, le délire s'installe et le 16 le malade entre à l'hôpital.

A l'examen, les téguments sont d'un jaune orangé très soutenu avec une rougeur accentuée de la face ; les urines présentent une coloration acajou et ont un volume de 2 litres le premier jour.

La température est nettement subfébrile et le pouls à 100.

On note des traces d'herpès labial, une langue rôtie.

Le foie est volumineux, descend au niveau de l'ombilic, la rate est percutable.

L'auscultation des poumons décèle des râles de bronchite des deux côtés. Le cœur normal, la tension artérielle est de 11-8.

Les réflexes tendineux sont normaux.

Cependant le malade est éthylique certain.

Le malade reçoit quotidiennement 500 gr. de sérum glucosé et 1 gr. 50 d'urotropine. A partir du 17, il reçoit tous les jours 6 mmgr. de strychnine en deux fois.

Evolution. — La température reste constamment subfébrile, à $37^{\circ}4$ en moyenne le matin, $37^{\circ}9$ le soir et n'atteint qu'une fois $36^{\circ}5$ le matin et $38^{\circ}2$ le soir. Le pouls reste aux environs de 100.

Dès son entrée le délire commence à s'atténuer progressivement.

L'ictère est en régression à partir du 21 novembre.

La diurèse à partir du troisième jour reste normale.
En moyenne 1 lit. 250.

Examens de laboratoire.

Analyses urinaires. — 18 novembre : Culot urinaire contenant quelques rares cylindres, quelques hématies, de peu nombreux leucocytes.

Recherches négatives de l'albumine et du sucre. Par contre présence de pigments biliaires. La réaction de Hay est un peu franche.

19 novembre : Les épreuves du coefficient azotémique donnent les chiffres suivants :

Urée 0/00 : 8 gr. 82 ;
Ammoniaque et acides aminés 0/00 : 0 gr. 22 ;
Azote uréique : 3 gr. 90 ;
Azote amino-ammoniacal : 0 gr. 18.
Azote total : 5 gr. 05 ;
Coefficient de Maillard : 4,41 ;
Coefficient azotémique : 77.

Toujours pas d'albumine.

23 novembre : Glycosurie alimentaire après absorption de 50 gr. de glucose :

Avant	9 h. 20	glucose		0
Après	10 h. 20	»		0
	11 h. 20	»		0
	12 h. 20	»		0

Le 26 novembre : Immidazols urinaires (850 cc.).
15 mmg. en 24 h. — 18 mm. 0/00.

28 novembre : Immidazols urinaires inchangés.

Examens sanguins. — 18 novembre :

Urée sanguine	2 gr. 36
Bilirubine	0 gr. 560
Sels biliaires	0 gr. 032

22 novembre :

Urée sanguine 1 gr. 75

B.-W. : négatif.

Temps de saignement : 2 m. 5 s.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Rétraction normale du caillot.

23 novembre : Hyperglycémie provoquée ; 50 gr. glucose.

Avant ingestion	9 h. 20	1 gr. 41
Après ingestion	10 h. 20	1 gr. 94
(¹)	11 h. 20	1 gr. 35
Bilirubine	0 gr.	080
Sels biliaires	0 gr.	052

26 novembre : Numération globulaire :

Globules rouges	2.820.000
Globules blancs	26.400
Plaquettes	90.000
Polynucléaires	95
Eosinophyles	1
Basophyles	1
Leucocytes	1

Résistance globulaire : 4,00.

Séro-diagnostic fait à l'Institut Pasteur nettement positif dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

Immidazols: 12 mmg.

Polypeptides :

Azote total trichloroacétique.....	1 gr. 022
Azote total phosphotungstique	0 gr. 82
Indice de polypeptidémie	0 gr. 202

Indice de désamination :

azote polypeptide : 0,20	
	0,196.
azote total :	1,02

(1) (Méthode de Baudoin).

Examens du liquide céphalo-rachidien :

19 novembre : L. C.-R. jaune d'or.

Recherches des spirochètes : négative.

Examen microscopique :

1,5 élément par mmc. : lymphocytes ;

quelques hématies ;

albumine : 0 gr. 58.

25 novembre : Urée : 1 gr. 32 0/00.

Immidazols : traces inférieures à 10 mmg.

Polypeptides :

Azote total trichloroacétique \..... 0 gr. 86

Azote total phosphotungstique 0 gr. 80

Indice de polypeptidémie 0 gr. 06

Indice de désamination :

azote polypeptide	
	0,07
azote total	

26 novembre : La maladie continue, mais la fièvre est minime, le sommeil est meilleur, les urines plus abondantes, mais :

Urée du sang encore à 1,62

Urée du L. C.-R. 5,52

Constante uréosécrétoire 0,57

De cette observation nous retiendrons principalement les éléments suivants :

La présence de pigments biliaires dans les urines et la réaction de Hay peu franche.

Dans le sang le dosage de la bilirubine : 0 gr. 080.

Et des sels biliaires par la méthode de Et. Chabrol et G. Cottet : 0,032.

Coefficient de Maillard: 4,41 — normal.

Coefficient azotémique: 77 — légèrement abaissé, car le régime du malade devrait être aux environs de 86.

La négativité de l'épreuve de la glycosurie alimentaire et la légère élévation de l'hyperglycémie provoquée.

L'indice de polypeptidémie, 0 gr. 202, et l'indice de désamination, 0,96, peuvent être considérés comme normaux.

Notons encore: temps de saignement normal, temps de coagulation normal. Rétraction normale du caillot et soulignons l'importance de l'anémie — 2.820.000 globules rouges.

Nous pouvons conclure que l'atteinte fonctionnelle hépatique est presque nulle, malgré la présence des sels biliaires dans le sang, qui ferait préjuger d'une atteinte beaucoup plus grave.

OBSERVATION II

(Observation inédite de M. le Professeur Lœper)

Ce deuxième cas observé, de même que le précédent dans le service de M. le Professeur Lœper, est assez analogue au premier. Son intérêt est de confirmer les faits étudiés plus haut, nous montrant toujours l'insignifiante atteinte hépatique, contrastant avec le chiffre élevé de la bilirubinémie. Nous remarquerons aussi une importante dissociation pigmento-cholalique dans le sang.

Le malade est un garçon de café, âgé de 37 ans, et entre dans le service le 23 octobre 1935.

Le début de sa maladie a été brusque et remonte à dix jours. La température soudainement monte à 40°, s'accompagne de céphalée, d'asthénie, de vomissements, de douleurs articulaires avec myalgies.

Pendant cinq jours, ces signes restent les mêmes et aussi intenses qu'au début avec température aux environs de 39°.

Le cinquième jour, l'ictère apparaît sans modification des signes généraux et reste stationnaire pendant les cinq jours qui précèdent l'admission.

A l'interrogatoire on ne retrouve ni bain dans la piscine (le dernier remonte à un mois et demi), ni contact avec les rats. On note un accident syphilitique vingt ans auparavant, soigné pendant plusieurs années par des séries de piqûres dont la dernière remonte à trois ou quatre ans.

A l'examen, le malade asthénisé présente un ictère flamboyant, colorant la peau et les muqueuses, herpès de la joue droite hémorragique, congestion bilatérale des conjonctives. Il s'accompagne de prurit, d'épistaxis, sans autre phénomène hémorragique.

La température est inférieure à la normale à 36°2, 36°9, pendant les trois premiers jours. Il n'y a pas de bradycardie.

La diurèse est de 2 litres.

La réaction de Hay est négative.

Le foie est gros, douloureux, la rate percutable non palpable.

Il existe un double souffle de la base.

On trouve une ébauche de signe de Kernig mais pas de raideur méningée. Les réflexes tendineux sont normaux. La pression des masses musculaires est douloureuse.

Le malade reçoit quotidiennement des injections d'extrait hépatique ; 1 gr. d'urotropine ; 500 gr. de sérum glucosé simple ou adrénaliné.

La température reste inférieure à la normale pendant les trois premiers jours, devient subfébrile pendant trois jours, présente une légère rémission pendant une

journée, mais pendant toute cette période l'ictère reste inchangé.

A partir du 30 octobre, une semaine après son admission et 17 jours après le début, la température remonte progressivement chaque jour, s'accompagnant d'augmentation parallèle entre 37° et 39°.

A partir du 8, la température, quoique oscillante, baisse nettement. La maxima est à 38°2, la minima à 37°2 ; à partir du 14, la température est régulièrement subfébrile, ne dépassant jamais 37°8.

La diurèse reste très élevée à 3 lit. 350, tant que la température est oscillante, elle descend un peu à 2,500 ensuite.

L'ictère, après s'être accru pendant 48 heures, décroît progressivement pour n'être plus actuellement qu'un ictère jaune sale.

Formule sanguine :

Hématies 3.340.000

Globules blancs 24.800

Cholalémie : 0,080 ;

Bilirubinémie : 1,20 ;

Cholestérol : 1 0/00.

Réaction de Hay négative.

Tubage duodénal :

Bile A lipase 26 % ;

Bile B lipase 25 %.

Temps de saignement : 6 minutes ;

Coagulation : 6 minutes ;

Rétractilité : 1 h. 1/2.

Glycémie 1,79, monte à 1,86. Rapport azotémique 82.

Urée 3,10; L. C.-R. 0,98; leucocyte 12,4; lymphocyte surtout ; hématies 19.

Immidazols : 10 mmg.

Voyons maintenant par ordre chronologique les observations prélevées sur le bulletin de la *Société*

Médicale des Hôpitaux de Paris depuis 1918 à nos jours. Pour simplifier l'exposé, nous dépouillerons ces observations qui sont à peu près toutes superposables aux précédentes, de tout ce qui ne concerne pas la question des pigments et des sels biliaires, afin de pouvoir les ramener dans le champ de notre objectif.

OBS. 1. — 1918. Nouvelles observations de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée avec subictère. J. Costa et J. Troisier, page 502.

OBS. II. — 24 ans. Début de la maladie : 30 décembre.

Le 4 janvier : Subictère, foie douloureux.

Vésicule sensible.

Examen des urines :

Bilicyanine : positive ;

Urobiline : positive ;

Réaction de Hay : négative ;

Albumine : traces.

OBS. 2. — 1919. Spirochétose ictérigène autochtone à forme atypique ; absence de pouvoir agglutinant du sérum sanguin. MM. Villaret, Bénard, Dumond, p. 920.

27 ans. Début de la maladie le 26 août.

Le 1^{er} septembre : ictère safran, selles décolorées, urines noires, choluriques ; la réaction de Hay y est presque négative et le malade n'accuse aucun prurit.

5 septembre : Prurit nocturne et bradycardie ; la réaction de Hay très faiblement positive.

OBS. 3. — 1920. Deux observations de spirochétose ictéro-hémorragique bénigne de l'origine parisienne. P. Ménétrier et A. Durand, page 1063.

OBS. I. — 17 ans. Début de la maladie le 8 mars.

Le 13 mars, pas d'ictère, foie normal, urines fébriles, non albumineuses.

Le 15 mars : ictère franc mais léger ; les urines se foncent, mais la réaction de Gmelin y est positive, mais la réaction de Hay négative.

A aucun moment les matières n'ont été décolorées ni moins colorées.

OBS. II. — Début 8 mars, ictère le 12.

Le 15 mars : ictère franc jaune soufre ; urines légèrement albumineuses, donnant la réaction de Gmelin ; la réaction de Hay est négative.

Les matières ne sont pas décolorées et ne l'ont été à aucun moment.

OBS. 4. — 1921. Sur un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Dargein et Plazy, page 323.

Début de la maladie : 21 octobre.

Le 29 : Urines 2 litres par 24 heures.

Urée (urinaire) : 20 gr. 50 0/00.

Pigments biliaires : Réaction positive.

Sels biliaires : Néant.

OBS. 5. — 1922. Secousses myocloniques au cours de la spirochétose ictérigène. M. Villaret, H. Senard, P. Blum, page 225.

Début : 18 juillet ; examen du malade : le 16 août.

Ictère datant du 9 août environ, très accusé.

Urines peu abondantes, très foncées, très pigmentées, ne contenant pas de sels biliaires, légèrement albumineuses.

OBS. 6. — 1924. A propos d'une petite épidémie de spirochétose ictérigène chez les baigneurs de la Vesle. G. Railliet, de Reims, page 1502.

Début : 19 août; subictère le 24.

25 août : Urines 1.000 cc., sucre 1 gr. 93 ; albumine 0 gr. 22, pseudo-albumine abondante, peptones et albumoses en quantité notable.

Pas de pigments ni de sels biliaires.

OBS. 7. — 1924. Réaction de floculation et séro-diagnostic dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang, au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique. J. Troisier et Lesné, page 912.

OBS. 8. — 1929. Un nouveau cas de spirochétose ictérogène professionnelle d'origine fluviale. L. Tibier, St. de Sèze, page 17.

Urines foncées. Réaction de Hay négative.

OBS. 9. — 1929. Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Dargin et Bideau, page 403.

Urines foncées, albumineuses.

Réaction de Hay négative ; dosage de la bilirubine sanguine : 1/5 0/00 dans la période aiguë, 1/15 0/00 au début de la convalescence.

OBS. 10. — 1930. Bradycardie au cours d'une spirochétose ictérogène sans rétention de sels biliaires. P. Abrami, R. Werms, page 904.

25 ans. Début 25 septembre.

Le 30 septembre : Ictère léger, semble apparu dans la nuit même, colorant cependant téguments et muqueuses.

Urines : rares (400 cc.) ; sels : 0 ; pigments : 0.

Urobiline : quantité notable.

Epreuve des hémocoïnies : absolument normale.

Identification des sels biliaires de la bile, après tubage du duodénum : résultat positif, taux voisins de la normale.

OBS. II. — 1932. Spirochétose ictéro-hémorragique, compliquée de phlébite au décours de la maladie, par MM. Laignel-Lavastine, Y. Bouquien et J. Stern.

Début le 16 octobre ; ictère le 17 octobre.

24 octobre : Ictère jaune safran.

Foie : De volume normal, hypochondre droit sensible à la pression.

Les selles sont décolorées, présentant une couleur assez spéciale.

Urines rougeâtres albumineuses.

Réaction de Gmelin positive.

Réaction de Hay négative.

OBS. 12. — 1932. Un nouveau cas mortel de spirochétose ictérogène. Bariéty et Deparis, page 10.

Débardeur, probablement éthylique.

Début de la maladie le 27 juillet.

Le 28 : Pouls à 100, température 39°3.

Foie nettement hypertrophié, son bord inférieur dépasse les fausses côtes d'un travers de main environ. Sa limite supérieure est au niveau habituel, la face est lisse, un peu sensible, pas très dure.

Urines : 1 litre ; sucre : 0 ; albumine : 0.

Le 29 : Ictère ; chute de la température à 37°7.

Le 30 : Syndrome méningé.

Ni prurit, ni bradycardie.

Matières fécales couleur mastic.

Urines : 500 cc., foncées.

Réaction de Gmelin positive.

Réaction de Hay négative.

Les jours suivants, apparition d'une néphrite, le foie augmente encore de volume et le malade meurt le onzième jour de sa maladie.

OBS. 13. — 1933. Nouveau cas de spirochétose ictéro-hémorragique observé à Syra. MM. Betzetakis et Achard, page 205.

Début 14 janvier, subictère le 19.

Le 21 : Ictère prononcé, selles décolorées.

Urines bilieuses et abondantes.

Réaction de Gmelin positive.

Réaction de Hay négative.

Pendant le décours de la maladie, ces deux analyses sont demeurées inchangées.

OBS. 14. — 1934. Spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de rat. A. Cain, page 1451.

1^{er} octobre : Mordu par un rat.

Début 8 octobre; 10 octobre : ictère classique.

Urines foncées contenant des pigments biliaires et des traces d'albumine.

Réaction de Hay négative.

★★

Nous allons maintenant citer comme nous venons de le faire déjà, les autres observations au cours desquelles on a trouvé des sels biliaires dans les urines.

OBS. 15. — 1918. Nouvelles observations de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée avec subictère. MM. Costa et Troisier, page 502.

Age: 20 ans; début: 1^{er} août.

Le 5 août : Subictère.

Examen des urines : Pigments : traces ; urobiline : traces.

Sels biliaires : Réaction de Hay positive.

Le 8 août : Réaction de Hay positive.

Réaction de Grimbert négative.

OBS. 16. — 1920. Un nouveau cas parisien de spirochétose ictérigène, forme de transition entre les spiro-

chétoses ictérique et anictérique. MM. M. Villaret, H. Bénard et Dumont, page 993.

Age : 19 ans.

Début le 11 février.

Le 16 : Subictère.

Urines foncées, légèrement albumineuses ; on y décèle des pigments et des acides biliaires.

Du 16 au 21 février : Urines : toujours les mêmes.

OBS. 17. — 1921. A propos de la spirochéturie dans la spirochétose ictéro-hémorragique. MM. N. Fiessinger et H. Janet, page 396.

Garçon boucher éthylique, 45 ans.

Début le 2 septembre, ictère le 5.

Le 10 septembre : Ictère safran typique intense, cutané et muqueux.

Urines : Pigments, sels biliaires et albumine.

Matières : Couleur mastic.

Foie : Augmenté de volume, déborde le rebord costal de quatre travers de doigt et mesure 15 cm. de hauteur. Il est douloureux à la palpation sans augmentation de consistance.

OBS. 18. — 1924. A propos d'une petite épidémie de spirochétose ictérigène chez les baigneurs de la Vesle. M. G. Railliet (de Reims), page 1502.

Début 25 août, subictère le 28.

Le 30 août : Urines : sucre 0, albumine 1 gr. 32 ; pseudo-albumine, peptones et albumoses en quantité notable ; urobiline et pigments biliaires très abondants ; présence nette de sels biliaires.

Selles non décolorées.

OBS. 19. — 1926. Ictère spirochétosique à recrudescence fébrile. Bacillémie et bacillurie concomitantes à

bacille paratyphique. MM. F. Widal et R. J. Weissenbach, page 434.

Début 1^{er} novembre.

5 novembre : Ictère jaune safran, ictère absolument blanc au dire du malade.

Urines : Peu abondantes, coloration acajou verdâtre.

Bilirubine : En quantité notable.

Urobiline : Présence.

Sels biliaires : Réaction de Hay positive.

Sucres : 0 ; albumine : 0.

Foie : Peu augmenté de volume, légèrement douloureux à la pression.

8 novembre : Urines : réaction de Hay fortement positive.

Réaction de Gmelin positive.

Urobiline : Présence.

Cholémie : 1/10.000 (Fouchet), 1/6.666.

Matières absolument décolorées.

Aucune apparition des hémocories après injection de 30 gr. de beurre.

Les réactions de Hay et de Gmelin ont toujours été positives jusqu'au 18 novembre.

OBS. 20. — 1932. Spirochétose ictérigène mortelle chez un malade porteur d'un cancer latent de l'estomac. MM. Bariéty et Albeaut-Fernet, page 166.

C'est un malade alcoolique et syphilitique.

Début 16 août, subictère le 17.

Le 18 : Ictère sans prurit ni bradycardie.

Selles colorées.

Urines : Foncées. Réactions de Hay et Gmelin sont positives.

Foie : Déborde des fausses côtes de deux travers de doigt. Il est douloureux à la palpation.

Le 22 août : L'ictère s'accroît.

Foie est plus gros, lisse et douloureux.

24 août : Urines : 500 cc. ; elles contiennent de l'albumine, des sels et des pigments biliaires.

Mort le 5 septembre.

OBS. 21. — 1933. Spirochétose icto-hémorragique avec spirochète dans les crachats et spirochéturie précoce intra-cellulaire. MM. Pr. Merklen et R. Waitz, page 136.

Début 25 septembre.

30 septembre : Température 39°, pouls 106 ; ictère léger.

Foie augmenté de volume, sensible.

Selles non décolorées.

Urines : 500 cc. ; présence de pigments et sels biliaires urobilinogènes, albumine et cylindres.

30 septembre : L'ictère s'atténue, la cholurie disparaît, la cholalurie persiste jusqu'au 9 octobre.

OBS. 22. — 1934. Spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de rat. Méningite purulente. MM. J. Troisier, M. Bariéty et G. Brouet, page 1451.

7 mai : Mordu par un rat. Le 9 : subictère.

Le 13 mai : Ictère franc, grenade mûre.

Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal.

Selles normales.

Urines rares, troubles, acajou, contiennent de l'albumine, du sucre, des sels et des pigments biliaires.

Donc, sur 22 observations de spirochétose 8 seulement ont présenté de la cholalurie, et parmi elles certaines remarques s'imposent :

Dans l'observation 17, il s'agit d'un éthylique et l'on peut se demander si l'imprégnation toxique ne

joue pas un rôle favorisant pour rendre le foie plus vulnérable au spirochète.

Nous ferons la même critique pour le malade de l'observation 20, qui est un éthylique porteur d'un cancer de l'estomac.

Enfin dans l'observation 19 la spirochétose ictéri-gène est associée à une bacillémie paratyphique. Or nous savons depuis les travaux de Brulé combien est fréquente la cholalurie au cours de cette affection.

Il résulte de cette statistique que dans 70 % de cas de spirochétose, il y a bilirubinurie sans cholarurie.

L'ictère de la spirochétose se comporte donc pour ce qui est du métabolisme des sels biliaires, d'une façon bien différente des autres ictères.

Dans l'ictère par obstruction, on trouve durant tout le cours de l'évolution une cholalémie très élevée, ainsi qu'une cholalurie fortement positive.

Dans les ictères catarrhaux, au début de leur évolution tout au moins, toujours on trouve une cholalémie également très élevée, coïncident avec une cholalurie fortement positive.

Par contre, nous voyons que dans les ictères spirochétosiques, où la cholalurie a été étudiée, il y a plus des deux tiers des cas où l'on peut parler de dissociation pigmento-cholalique, les réactions de Grimbert et de Gmelin étant positives alors que la réaction de Hay est négative.

★ ★

L'étude de la cholalémie au cours de la spirochétose a permis d'établir un pourcentage à peu près

analogue de dissociation pigmento-cholalique : on a trouvé ainsi pour des taux très élevés de bilirubine, des taux très faibles de sels biliaires.

L'étude de la cholalémie au cours de la spirochètose a permis d'établir un pourcentage à peu près analogue de dissociation pigmento-cholalique : on a trouvé ainsi pour des taux très élevés de bilirubine, des taux très faibles de sels biliaires.

Dans notre première observation, relevons les taux suivants :

Bilirubinémie	0 gr. 560
Cholalémie	0 gr. 032
et Bilirubinémie	0 gr. 800
Cholalémie	0 gr. 052

Dans la thèse de Jean Cottet nous trouvons également deux cas à propos desquels on peut parler de dissociation pigmento-cholalique accentuée.

Obs. 178. — Bilirubine :

0 gr. 80 — 0 gr. 66 — 0 gr. 20

A. Cholalique :

0 gr. 034 — 0 gr. 034 — 0 gr. 030

Respectivement les 5^e, 10^e et 16^e jours.

Obs. 302. — Bilirubine : 0 gr. 760

Acide cholalique : 0 gr. 020

CHAPITRE III

COMMENT EXPLIQUER LES DISSOCIATIONS PIGMENTO-CHOLALIQUE DE LA SPIROCHETOSE ICTERIGENE

Certains auteurs ont pensé qu'il y avait fréquemment dans les urines des malades atteints de spirochétose absence des sels biliaires parce que ceux-ci, bien que présents dans le sang, ne pouvaient être éliminés à cause du facteur rénal associé à l'ictère. Cet argument pourrait être renforcé par le fait que nous avons rapporté dans une de nos observations : il y avait une légère cholalémie sans cholalurie. Personnellement nous ne retiendrons pas une telle hypothèse : en effet nous avons trouvé des observations de cholalurie franche bien qu'il y eût néphrite, et d'autre part les cas certains de très faible cholalémie nous suffisent pour être persuadé de la réalité de la fréquence des dissociations pigmento-cholalique au cours de la spirochétose ictérigène.

Pour expliquer ces dissociations on peut penser avec Brulé que si, seuls les pigments sont retenus dans le sang, c'est que le foie présente des lésions telles qu'il laisse passer comme à l'état normal les

sels biliaires alors qu'il est au contraire imperméable aux pigments.

Cette dissociation s'expliquerait par le même mécanisme que celle que Widal et ses élèves ont observé au cours des néphrites portant tantôt sur l'urée, tantôt sur le chlorure de sodium et due à une perméabilité dissociée du rein.

Pour Brulé donc, la cellule hépatique, inégalement perméable, retiendrait en amont les pigments, tout en laissant filtrer les sels dans l'intestin.

Mais, dit Chabrol, le problème des ictères dissociés est malheureusement plus complexe, car entre l'émonctoire hépatique et le bocal d'urines, qui nous donne à distance un aperçu de cet émonctoire, il existe en clinique bien des facteurs intermédiaires.

Et Chabrol, après avoir passé en revue ces différents facteurs intermédiaires (facteur tissulaire, facteur rénal, facteur biligénique), conclut que l'ictère dissocié pigmentaire relève non point d'une imperméabilité dissociée de la cellule hépatique, mais bien d'une biligénie dissociée, la production des pigments restant sensiblement la même qu'à l'état normal, alors que la production des sels est considérablement amoindrie.

Et encore, pour Chabrol, faut-il tenir compte de l'intervention du facteur tissulaire pouvant dissimuler les sels biliaires, sous le masque du cholestérol.

Pouvons-nous interpréter la dissociation au cours de la spirochétose en nous servant des données de Brulé ou de Chabrol ?

Il nous semble que dans le cas présent, en modi-

fiant certaines des conceptions de Chabrol que nous venons d'exposer, on peut donner une interprétation de la dissociation pigmento-cholalique de l'ictère spirochétosique.

★ ★

Nous envisageons volontiers avec Chabrol l'analogie de l'ictère spirochétosique avec les ictères pneumocociques ou ceux de la bilieuse palustre, le pneumocoque, le plasmodium vivax et le plasmodium falciparum, le spirochète d'Inada et Ido offrent le trait commun d'avoir un pouvoir ictérogène vraiment fort remarquable: ne le doivent-ils pas, en partie, à la déglobulisation qu'ils entraînent ?

M. L. Michaux nous fait remarquer dans l'encyclopédie médico-chirurgicale que cette déglobulisation se chiffre autour de 3.000.000. Les hématies n'ont pas de grosses modifications morphologiques, on remarque tout au plus quelques rares hématies granuleuses. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse souvent dans les proportions un peu moindres que le nombre des globules rouges : aussi une légère élévation de la valeur globulaire est-elle fréquente.

Si nous nous en rapportons d'ailleurs aux observations publiées à ce sujet nous ne pouvons que vérifier les conclusions de ces deux auteurs.

Dans les deux observations recueillies dans le service de M. le Professeur Loeper, nous avons les formules sanguines suivantes :

Première observation : globules rouges : 2.820.000
globules blancs : 26.400

Deuxième observation : globules rouges : 3.340.000
globules blancs : 24.800

Dans celles relevées dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, nous trouvons des chiffres analogues :

1921. — Communication de MM. Ottinger et Déguingand (page 635) :

globules rouges : 3.400.000

globules blancs : 15.000

1926. — Ictère spirochétosique à recrudescence fébrile. MM. Widal et R.-J. Weissenbach (page 435) :

globules rouges : 4.250.000

globules blancs : 6.900

1932. — Spirochétose ictéro-hémorragique compliquée de phlébite. MM. Laignel-Lavastine, Y. Bouquien, J. Stern :

globules rouges : 3.450.000

globules blancs : 12.000

1934. — Spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de rat. MM. A. Cain, J. Troisier, M. Bariéty, G. Brouet (page 45) :

Obs. I. — globules rouges : 3.490.000

globules blancs : 24.000

Obs. II. — globules rouges : 4.600.000

globules blancs : 18.000

On connaît bien aujourd'hui le mode de formation des pigments biliaires à partir du globule rouge. Il est normal qu'avec une destruction globulaire aussi importante et aussi rapide, il y ait augmentation de la cholémie pigmentaire.

Dans la plupart des observations que nous avons

lues, il n'est pas fait mention du taux de la cholémie pigmentaire ; mais dans sa thèse, J. Cottet a rapporté en même temps que le taux des sels biliaires celui des pigments et l'on voit que l'ictère de la spirochètose est très intense.

Aussi, il nous est facile de constater que dans cette maladie, le taux de la bilirubine est très élevé et presque aussi élevé que dans les ictères catarrhaux.

Dans nos deux premières observations nous trouvons les chiffres suivants :

Première observation. — Bilirubinémie : 0 gr. 560.

Deuxième observation. — Bilirubinémie : 1 gr. 20

Thèse de J. Cottet :

Obs. 178. — Bilirubinémie : 0 gr. 80

Obs. 218. — Bilirubinémie : 0 gr. 660

Obs. 302. — Bilirubinémie : 0 gr. 760

Comparons ces chiffres avec ceux observés au cours des ictères infectieux et des ictères cholostatiques.

Obs. 112. — Ictère durant quelques jours, apparu en même temps qu'une congestion pulmonaire après gastrectomie.

Bilirubine : 1/25.000.

Obs. 168. — Ictère durant 8 jours.

Bilirubine : 1/20.000.

Obs. 196. — Ictère fébrile.

Bilirubine : 0 gr. 425.

Obs. 200. — Ictère infectieux d'atologie inconnue.

Bilirubine : 0 gr. 104.

Obs. 208. — Ictère fébrile ayant duré 6 jours.

Bilirubine : 0 gr. 100.

Voici maintenant quelques ictères cholostatiques :
Obs. 100. — Cancer de l'estomac avec métastase hépatique.

Bilirubine : successivement 0 gr. 20, 0 gr. 80, 1 gr.
Obs. 171. — Calcul du cholédoque.

Bilirubine : successivement 0 gr. 33, 0 gr. 80, 0 gr.
Obs. 281. — Cancer du pancréas.

Bilirubine . successivement 0 gr. 40, 0 gr. 85.
Obs. 201. — Cancer du pancréas.

Bilirubine : 1 gr.

Obs. 210. — Calcul du cholédoque.

Bilirubine : 0 gr. 560.

Les exemples sont nombreux, et tous nous montrent électivement que l'intensité de la bilirubinémie spirochétosique est semblable à celle des autres ictères.

Cette bilirubinémie a une valeur beaucoup plus grande, si nous nous en reportons au dosage fait en 1918 par Chabrol et Garnier. Ces auteurs ont trouvé le chiffre de 1 gr. pour 800 cc., « c'est-à-dire, continue Chabrol, une cholémie plus élevée que celle des plus grandes obstructions cholédociennes, cancer du pancréas ou cancer des voies biliaires ; ce sont là des résultats obtenus avec l'anneau bien limite de Gilbert et Herscher. »

Le tubage duodénal, effectué par Chabrol, lui a permis de reconnaître que la bile pouvait alors renfermer un taux de bilirubine trois fois supérieur au chiffre physiologique : 1 P. 600 au lieu de 1 P. 1.500 chiffre normal. Les ictères de Chabrol, p. 337.

Peut-on penser que la valeur de cette bilirubinémie

est d'autant plus grande que l'atteinte hépatique est minime ou nulle ?

On avait d'abord pensé qu'une angiocholite aurait pu être à l'origine de la cholémie pigmentaire dans la spirochétose. Widal et Abrami dans une communication à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, ont voulu attribuer ce rôle à l'hépatite parenchymateuse. Cependant Chabrol fait remarquer que ces auteurs n'en ont point fourni la preuve histologique, « car, dit Chabrol, c'est l'une des particularités de la spirochétose ictérigène que de donner souvent aux autopsies, non pas un foie dégénéré ou atrophie, mais un foie hypertrophié sans grande altération cellulaire.

Inversement, qui dit hépatite parenchymateuse ne dit pas nécessairement ictère : c'est un fait bien connu de tout les cliniciens que la jaunisse est exceptionnelle dans les services de typhiques ou tuberculeux. »

Voici d'ailleurs un procès-verbal d'autopsie communiqué à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* :

1933. — Un nouveau cas de spirochétose ictérigène MM. Bariéty et Dèparis (voir ci-dessus obs. 12, p. 10).

Examen anatomique :

Foie : 1.900 gr., aspect extérieur normal.

Coupe : aspect granité jaune foncé.

Consistance homogène un peu élastique comme du caoutchouc.

Un foyer hémorragique gros comme une petite noix, siège dans le lobe droit.

Reins : volumineux, poids : droit 330 gr., gauche : 320 gr. ; surface légèrement bosselée ; coupe : jaune orangé ; pyramides : violacées, consistance molle, difficilement décapsulable.

Examen histologique :

Congestion notable. Il existe dans la région péri-sushépatique une accumulation assez considérable de pigments biliaires, qui injecte les canalicules extra-cellulaires. La région péri-portale contient des goutelettes graisseuses intra-cellulaires dont les dimensions peuvent être considérables: il paraît s'agir de graisse neutre. Les mitoses sont exceptionnelles, par contre les phénomènes de bourgeonnement et de clivage allant jusqu'à la mitose sont très nombreux. On observe de grandes variations dans les dimensions des noyaux. Les espaces portés présentent une hyperplasie du tissu conjonctif, et l'imprégnation argentique met en évidence une réticulose à point de départ péri-portal.

A retenir :

— Absence de caryokinèse et l'importance des phénomènes nucléaires hyperplasiques et amitotiques.

— Existence d'une réticulose nette.

— Abondance du pigment biliaire accumulé dans les canaux de la région sushépatique, en opposition avec la surcharge lipidique des zones péri-portal.

D'autres comptes rendus d'autopsies sont analogues à celui-ci.

Le foie de la spirochétose a été l'objet d'études nombreuses bien que dans notre pays les formes

ictériques de cette maladie n'offrent que peu de vérifications anatomiques.

La fréquence des formes bénignes curables de la maladie ne permet guère de décrire l'anatomie pathologique de la forme maligne de la spirochétose.

Dans cette forme qui correspond cliniquement à l'ictère grave la perméabilité des voies biliaires est toujours conservée, dit J. Troisier (Encyclopédie médico-chirurgicale), et leur cathétérisme ne rencontre pas d'obstacle ; à la coupe, les canaux biliaires se montrent normaux sans processus inflammatoire ni hémorragique. La vésicule est saine dans la majorité des cas.

L'intégrité à peu près complète du foie est donc l'éventualité la plus intéressante, celle qui donne à la spirochétose ictéro-hémorragique, sa caractéristique anatomique la plus curieuse. On est confondu, lorsqu'on a assisté à l'évolution clinique des accidents, de ne retrouver sur les coupes du foie aucune lésion appréciable.

Aussi J. Troisier conclut ainsi : « On voit combien l'anatomie pathologique est pauvre dans cette variété de foie spirochétosique ; tout s'y réduit en somme en deux constatations :

Une rétention pigmentaire marquée, sans aucune lésion capable de l'expliquer et une réaction hyperplasique d'autant plus intéressante qu'elle est exceptionnelle à ce degré en pathologie hépatique ».

Même dans les formes les plus graves, l'on constate souvent l'intégrité presque complète de l'organe et la réaction hyperplasique avec caryokinèse.

Les lésions du foie, quand elles existent, diffèrent des ictères infectieux par l'absence presque complète de réaction inflammatoire et par le peu d'importance des dégénérescences cellulaires.

Nous voyons donc que l'examen anatomo-pathologique du foie ne nous explique pas la cholémie pigmentaire: il y a ni angio-cholecystite ni hépatite; aussi Chabrol compare-t-il l'ictère de la spirochétose à celui que l'on observe au cours des ictères pneumococciques ou de la bilieuse palustre.

Nous avons vu les examens de laboratoire de nos deux premières observations.

Or ce qui nous a frappé, c'est que les épreuves de fonctionnement hépatique n'aient décelé aucune insuffisance.

Dans la première observation, nous avons :

Coefficient de Maillard : 4,41, normal.

Coefficient azotémique : 77, normal.

Glycosurie alimentaire : négative normale.

Hyperglycémie provoquée : normale.

Temps de saignement : normal.

Temps de coagulation : normal.

Deuxième observation :

Rapport azotémique : 82, normal.

Dans les hépatites parenchymateuses diffuses, qu'il s'agisse d'hépatite dégénérative ou d'hépatite graisseuse, l'épreuve de la galactosurie donne des chiffres de concentration extrêmement élevés dans la première miction où ils varient de 30 à 70 p. 1.000.

Par contre dans la spirochétose, Thiébaut a cons-

taté au cours de cette épreuve des taux d'élimination peu élevés, ce qui indiquerait, pour nous, la bénignité de l'atteinte hépatique malgré l'apparence de la gravité.

Mais une preuve toute naturelle de l'hyperfonctionnement du foie et par conséquent de son intégrité découle facilement de l'étude du métabolisme des produits de désintégration des globules rouges.

MM. Gilbert, Chabrol et Bénard ont déjà soutenu l'origine hémolytique de l'uréogénèse dans les affections apparentées, cliniquement, à la spirochétose ictérogène.

Un des exemples sur lesquels s'est appuyée leur démonstration concerne un malade atteint de bilieuse hémoglobinurique ; dans ce syndrome hémolytique avec ictère, il existait une élévation considérable de l'urée sanguine : 6 gr. 45 au moment de la mort.

Gilbert et ses élèves ont rappelé à ce propos que l'hémoglobine, représentant les 9/10 du poids du globule rouge, est composée d'un noyau coloré, l'hématine, et d'un noyau protéique, la globine.

La transformation du noyau coloré aboutit à la bilirubine et la désintégration de la globine à l'urée.

La dégradation des matières protéiques s'opère par phases successives dont les principales sont le doublement des albuminoïdes en acides aminés et la production d'ammoniaque aux dépens des acides aminés. Or on sait que le foie possède la propriété de transformer en urée les sels ammoniacaux ; la fonction uréopoïétique du foie est capitale, les corps

azotés non uréiques ont en effet une grande toxicité ; l'ammoniaque, par exemple, est 40 fois plus toxique que l'urée à valeur azotée égale.

Le foie protège l'organisme en transformant ces éléments toxiques en urée, produit non toxique dans lequel Bouchard voyait même le stimulant nécessaire de la diurèse physiologique.

Nous en arrivons dès lors à cette conclusion que la production d'une grosse quantité d'urée, si elle témoigne en premier lieu d'une fonte tissulaire massive, est également l'indice de l'intégrité fonctionnelle du foie, sinon même de son hyperfonctionnement.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire que c'est au cours de la spirochétose ictérigène que l'excrétion de l'urée urinaire atteint les plus hauts chiffres ; d'où le réel danger de la néphrite qui élèvera le seuil de cette élimination, créant ainsi l'azotémie par laquelle se terminent généralement les rares cas mortels de la spirochétose.

Dans un cas de F. Widal et R. J. Weissenbach (ci-dessus obs. 19) on trouve par 24 heures une élimination de 43 gr. 80 d'urée pour 1.700 cc. d'urine et une azotémie de 0 gr. 47 0/00.

Rappelons que le chiffre normal est de 26 gr. par 24 heures et pour une diurèse moyenne de 1.300 cc.

Dans une observation de Et. Bénard et G. Dreyfus, l'urée urinaire atteint à un moment donné le chiffre de 62 gr. pour 3.200 cc. d'urine en 24 heures, avec une azotémie de 1 gr. 50. A un autre moment ce même malade avait une azotémie de 4 gr. 28 avec

une élimination uréique de 13 gr. par 24 heures, avec une diurèse de 1.500 cc.

Quant à la transformation du noyau coloré de l'hémoglobine, nous ferons nôtre l'opinion de Garnier et Reilly. Pour ces deux auteurs, l'excès d'hémoglobine devra être transformé en bilirubine par les cellules hépatiques. Dans cette conception l'ictère ne donne pas la mesure de l'altération cellulaire mais au contraire de l'intégrité fonctionnelle des cellules hépatiques ; celles-ci sont du reste souvent bourrées de granulations pigmentaires, ce qui semble indiquer la conservation de leur fonction pigmentaire.

La conséquence de cette production exagérée de la bilirubine n'est pas l'ictère mais la polycholie. Pour que l'ictère apparaisse, il faut qu'intervienne un second facteur, facteur hépatique consistant en un trouble cellulaire mal défini par lequel l'excrétion du pigment est troublée dans ses voies et dérivée en partie vers la circulation sanguine.

Ce deuxième facteur est dû, d'après Chabrol, à l'inflammation et au blocage de l'émonctoire hépatique sous l'afflux continu des matériaux pigmentaires ; c'est alors, dit-il, que la jaunisse fonce en des proportions appréciables, le tableau de l'ictère acholurique faisant place à celui de l'ictère par rétention avec décoloration des matières.

« Un sondage duodénal fait à la phase de polycholie, alors que l'ictère était encore léger, chez un spirochètosique, dit Chabrol, ramena un taux de pigments atteignant la proportion considérable de 1 gr.

p. 700 ; la bile était de plus particulièrement abondante. Ainsi, grâce à la sonde d'Einhorn, fut saisi sur le vif le rôle de l'hémolyse et de la polycholie. »

*
* * *

A la lumière des faits précédents, il semble donc que les faibles cholalémies s'expliquent par un facteur hépatique, toutefois minime, que diverses investigations mettent faiblement en évidence.

Il serait d'ailleurs difficile, en constatant la rétention saline, de supposer une intégrité absolue du foie.

Nous avons vu que toutes les épreuves de fonctionnement hépatique effectuées étaient insuffisantes pour prouver une atteinte sérieuse de cette glande. Notre méthode a été de tirer de la constatation de certains faits cliniques et chimiques, au cours de la spirochétose, des conclusions utiles à démontrer si le foie était touché dans son fonctionnement ou non.

Devant les faibles rétentions salines de la spirochétose nous déduirons donc une des rares preuves d'une faible atteinte hépatique.

Nous ne pouvons pas expliquer ce fait par un processus parenchymateux, ni par une angiocholite telle que l'entrevoyaient Brûlé, Garban et Lemierre. Nous avons discuté de ces faits plus haut et nous avons même vu que les examens anatomo-pathologiques étaient négatifs à ce sujet.

Il nous semble qu'on puisse faire intervenir un trouble dans la physiologie de la glande hépatique sans substratum anatomo-pathologique.

CHAPITRE IV

INTERET PRATIQUE DE L'ETUDE DE LA CHOLALEMIE SANGUINE

Nous avons démontré que la cholestémie saline seule doit être considérée comme le témoin du trouble hépatique, tandis que la cholestémie pigmentaire est l'indice d'une forte hémolyse.

Quel sera donc l'intérêt pratique de ces deux faits ?

Déjà l'analyse des urines nous orientera vers un ictère infectieux, hémolytique, grâce à une réaction de Gmelin fortement positive et une réaction de Hay faible ou nulle.

Ce premier résultat nous incitera à pratiquer un dosage des sels et pigments biliaires dans le sang. Une dissociation pigmento-saline importante, dans le rapport, par exemple, de 1 à 7 ou 10, précisera notre premier diagnostic.

Nous avons vu que pratiquement nos résultats sont positifs dans 70 % des cas.

Les signes cliniques associés aux résultats précédents, permettront d'affirmer la spirochétose.

En dehors de l'ictère classique, maintes jaunisses discrètes, d'étiologie méconnue, seront ainsi classées parmi les ictères infectieux hémolytiques et plus particulièrement parmi les spirochétozes.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de la spirochétose ictérigène dans les deux tiers des cas, il y a bilirubinurie sans cholalurie.

Il s'agit donc d'un ictère dissocié.

Cette dissociation se retrouve au point de vue sanguin puisque, dans une proportion analogue, nous avons observé, ainsi que Et. Chabrol et Jean Cottet l'ont signalé, une dissociation pigmento-cholalique accentuée.

II. — Dans un de nos cas où la cholalémie était faible, il n'y eut à aucun moment de cholalurie.

Cette absence de cholalurie pourrait être due au facteur rénal troublant l'élimination des acides biliaires. Un tel mécanisme ne saurait cependant expliquer ces dissociations pigmento-cholaliques, car si elles sont absolues dans l'urine elles sont très accentuées dans le sérum sanguin puisqu'on peut observer de fortes cholaluries dans les hépto-néphrites.

III. — Bien que certaines hépatites s'accompagnent de dissociation pigmento-cholalique, on peut penser que dans la spirochétose il est possible d'expliquer la pathogénie de ces dissociations par le fait que l'ictère est vraisemblablement dû plus à l'hémolyse qu'à l'hé-

patite, ainsi que le laisse supposer l'anémie marquée, l'absence ou la faiblesse de l'insuffisance hépatique et l'absence des lésions histologiques du foie.

IV. — La constatation dans les premiers jours de l'évolution d'une jaunisse de l'absence de la cholalurie ou de la faiblesse de la cholalémie par rapport à la bilirubinémie permet d'éliminer, ainsi que l'ont écrit Lemierre, Brulé et Garban, dans leur étude sur la cholalurie, une obstruction cholédocienne, et de penser plus particulièrement à un ictère infectieux et surtout à la spirochétose qui est le plus fréquent de ces ictères.

Vu.

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

BUSSON. — Ictère spirochétosique. *Thèse Paris*, 1927.

CHABROL (E.). — Les ictères. Masson, éd., 1932.

COTTET (J.). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang. *Thèse Paris*, 1935.

Encyclopédie médico-chirurgicale :

Tome : Maladies infectieuses : la spirochétose,
par J. TROISIER.

Tome : Le foie : la spirochétose, par M. L.
MICHAX.

Société Médicale des Hôpitaux de Paris (Bulletin), de
1918 à 1934.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER. — Les cholémies pigmentaire et saline au cours des ictères	9
CHAPITRE II. — La cholalémie et la cholalurie au cours de la spirochétose ictérigène	15
CHAPITRE III. — Comment expliquer les dissocia- tions pigmento-cholalique de la spirochétose ictérigène	35
CHAPITRE IV. — Intérêt pratique de l'étude de la cholalémie sanguine	49
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS - ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



